

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/765, 47/48, 9/06, 9/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/17078</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Mai 1997 (15.05.97)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP96/04890 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 7. November 1996 (07.11.96) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 41 815.8      9. November 1995 (09.11.95)      DE <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> BANNERT, Christian (DE/DE); Milttenbergstrasse 17, D-86199 Augsburg (DE). <b>(74) Anwälte:</b> WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D- 81679 München (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(54) Title:</b> USE OF POLYETHYLENE GLYCOL FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF DISEASES OF THE MUCOUS MEMBRANES <b>(54) Bezeichnung:</b> VERWENDUNG VON POLYETHYLENGLYKOL ZUR PRÄVENTION ODER BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DER SCHLEIMHÄUTE <b>(57) Abstract</b> The invention relates to the use of polyethylene glycol or mixtures containing polyethylene glycol for the prevention or treatment of diseases of the mucous membranes, caused by radiotherapy or chemotherapy, in particular diseases of the mucous membrane in the aerodigestive tract. <b>(57) Zusammenfassung</b> Polyethylenglykol oder Polyethylenglykol enthaltende Gemische werden zur Prävention oder/und Behandlung von Strahlen- oder/und Chemotherapie-induzierten Erkrankungen der Schleimhäute, insbesondere der Schleimhaut des Aerodigestiv-Trakts verwendet.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LT	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verwendung von Polyethylenglykol zur Prävention oder  
Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Polyethylenglykol oder von Polyethylenglykol enthaltenden Gemischen zur Prävention oder/und Behandlung von Strahlen- oder/und Chemotherapie-induzierten Erkrankungen der Schleimhäute.

Bei Patienten, die in Folge einer Tumorerkrankung eine Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen im Kopfbereich, Halsbereich oder/und Mediastinum oder/und Chemotherapeutika erhalten, kommt es im Therapieverlauf häufig zu einer Folge von Erkrankungen, die durch die Therapie bedingt sind.

Bei diesen Patienten tritt als Nebenwirkung der Therapie häufig eine Entzündung der Mundschleimhaut (Mucositis) auf. Bei fortschreitender Bestrahlung oder nach Verabreichung hoher Dosen von Chemotherapeutika, wie z.B. 5-Fluorouracil, Eleomycin, Cis- und Carboplatin, Doxyrubicin und Analoga, Methotrexat und Vinblastin, kann es zu großflächigen entzündlichen Infiltrationen der gesamten Mundschleimhaut und zur Abschuppung von Schleimhautanteilen (Stomatitis ulcerosa) kommen, was mit starken Schmerzen verbunden ist. Im Verlauf dieser Entzündung springen die Lippen auf, bluten und schmerzen stark.

Aufgrund der therapiebedingten verminderten Speichelproduktion, können gleichzeitig lokale Austrocknungserscheinungen, Bildung von zähviskosem Schleim und ausgeprägte Schluckbeschwerden auftreten. Die Patienten können aufgrund der Schmerzen, der Schluckbeschwerden und der Mundtrockenheit praktisch keine feste Nahrung mehr aufnehmen. Die Kaufunktion und die damit verbundene Restsekretion an Speichel verkümmert und in Folge davon kommt es im Mundbereich zu einer Ausbreitung von Bakterien und Pilzen. Für den ohnehin abwehrgeschwächten Patienten

kann die Ausbreitung der Mikroorganismen, ausgehend vom Mund-Rachenraum über den gesamten Gastrointestinaltrakt und die Lunge zu einer lebensbedrohlichen Situation führen, die eine systemische Behandlung mit Antibiotika und Antimykotika mit den bekannten Nebenwirkungen erforderlich macht.

Bekannte Behandlungsmethoden, insbesondere der Stomatitis und der Mundinfektion, sind lokale Applikationen von flüssigen Arzneimittelzubereitungen mit Lokalanästhetika, wie Lidocain, mit Desinfizientia wie Chlorhexidin und mit Antimykotika wie Amphotericin B. Weiterhin ist es bekannt, Mundspüllösungen oder pflanzliche Tees oder Befeuchtungsmittel, wie z.B. Speichelerersatzlösungen und Salzlösungen zur Behandlung einzusetzen. Diese Methoden führen jedoch nur teilweise zur Verringerung der Mucositis, Stomatitis oder der Mundinfektion. Auch das Ablösen zähviskosen Sekrets von der Mundschleimhaut gelingt mit diesen Methoden nur unzureichend.

Grundsätzlich muß jedoch zur Verbesserung der Therapie zuerst der zähviskose Schleim entfernt werden, bevor andere lokale therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden können. Bekannte medizinisch-pharmazeutische Maßnahmen zur Verminderung der zähen Schleimbildung sind Spülungen mit Wasser, mit Tees, mit Salzlösungen, wie dem kommerziellen Produkt Emser Salz®, mit Desinfizientia, wie dem Arzneimittel Hexoral®, mit speichellösenden Enzymen, wie Lysozym, mit Mitteln zur Verringerung der Oberflächenaktivität wie Glyzyrrhizinsäure, mit Speichelerersatzlösungen, wie dem Arzneimittel Glandosane® und systemisch wirkende Mittel, wie Acetylcystein, Bromhexin und Ambroxol.

Mit all diesen Mitteln konnte aber eine zufriedenstellende Ablösung von zähem Schleim bei strahlen- oder chemotherapie-induzierten Erkrankungen der Schleimhaut nicht erzielt werden.

Aufgabe der Erfindung war es daher ein Mittel bereitzustellen, durch dessen Verwendung die Nachteile des Standes der Technik zumindest teilweise beseitigt werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von Polyethylenglykol oder von Polyethylenglykol enthaltenden Gemischen zur Prävention oder/und Behandlung von Strahlen- oder/und Chemotherapie-induzierten Erkrankungen der Schleimhäute, insbesondere der Schleimhaut des Aerodigestiv-Trakts.

Durch die Verwendung von Polyethylenglykol oder von Polyethylenglykol enthaltenden Gemischen können auch Strahlen- oder/und Chemotherapie-induzierte Erkrankungen der Schleimhäute behandelt oder/und vermieden werden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Polyethylenglykol oder Polyethylenglykol enthaltende Gemische in der Lage sind, den zähen Schleim schnell und zufriedenstellend von der Mundschleimhaut zu entfernen, die Mundhygiene zu verbessern und die subjektiven Beschwerden, die mit der zähen Schleimbildung in Zusammenhang stehen, zu mildern.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird ein wäßriges Polyethylenglykolgemisch verwendet. Grundsätzlich können erfindungsgemäß beliebige Polyethylenglykole verwendet werden. Vorzugsweise werden Polyethylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 6000 und besonders bevorzugt mit einem mittleren Molekulargewicht von 300 bis 1500 verwendet. Die erfindungsgemäß verwendeten Polyethylenglykole sind Gemische von Polymeren von Ethylenoxid. Die kennzeichnende Zahl gibt dabei das annähernde mittlere Molekulargewicht der Polyethylenglykole an, die mit steigendem Molekulargewicht immer viskoser werden.

Um neben der Ablösung des zähen Schleims auch eine Therapie der Entzündungen zu erzielen, wird erfindungsgemäß bevorzugt ein Gemisch verwendet, das neben Polyethylenglykol Prostaglandine enthält. In dieser Ausführungsform werden zwei Therapieziele erfüllt, nämlich zum einen die Ablösung des zähviskosen Sekrets von der Mundschleimhaut durch den Polyethylenglykolanteil und zum anderen eine heilende Wirkung, ausgehend von den Prostaglandinen. Erst nach der Reinigung der Mundschleimhaut von

zähem Sekret mittels Polyethylenglykol kann das Prostaglandin seine volle Wirksamkeit bereits in geringer Konzentration erzielen.

Es ist bekannt, daß eine wasserfreie Mischung aus Polyethylenglykol und Prostaglandinen länger haltbar ist als wäßrige Lösungen von Prostaglandinen, wodurch eine längere Lagerung sowie der Vertrieb als Arzneimittel möglich sind. Zur Verhinderung der Autoxidation der Polyethylenglykole sollten diese Produkte vor Licht geschützt und kühl gelagert werden. Weiterhin ist es möglich, geeignete Antioxidantien, wie z.B. Chelatbildner und Olefinoxide, zuzusetzen. Prostaglandine wie beispielsweise Alprostadil und Dinoproston sind in wäßrigem Milieu im allgemeinen nur kurzfristig, d.h. maximal 1 Woche bei 4°C und pH < 7 haltbar. Die wasserfreie, erfindungsgemäße Polyethylenglykol-Prostaglandin-Mischung kann bei Bedarf vor der Verwendung mit Wasser versetzt werden.

Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Polyethylenglykol-Prostaglandin-Gemisch enthält vorzugsweise 0,01 mg-% bis 100 mg-% Prostaglandine, besonders bevorzugt 0,1 mg-% bis 10 mg-% Prostaglandine und am meisten bevorzugt etwa 1 mg-% Prostaglandine (mg-% bedeutet hierbei mg in 100 g).

Erfindungsgemäß werden Prostaglandine mit heilender Wirkung bei Entzündungen verwendet, vorzugsweise die Prostaglandine Alprostadil oder/und Dinoproston.

Das erfindungsgemäß verwendete Gemisch kann zudem vorzugsweise ein Oberflächenanästhetikum oder/und ein Antimykotikum enthalten. Bevorzugt liegen das Oberflächenanästhetikum oder/und das Antimykotikum in einer Konzentration von jeweils bis zu 10 Gew.-% vor. Besonders bevorzugt wird das Oberflächenanästhetikum Lidocainbase oder/und das Antimykotikum Amphotericin B verwendet.

Das erfindungsgemäße Gemisch wird bevorzugt auf die Lippen oder/und die Schleimhaut aufgetragen. Weiterhin kann das Gemisch bevorzugt zum Spülen und Lösen von zähem Schleim verwendet werden, wobei es vorzugsweise als wäßrige Spüllösung angewendet wird. Besonders bevorzugt wird dazu eine 4 bis 6 Gew.-%-ige Lösung von Polyethylenglykol in Wasser, die gegebenenfalls Prostaglandine sowie ein Oberflächenanästhetikum oder/und ein Antimykotikum enthält, verwendet. Eine solche Lösung kann beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß 2 bis 3 g eines Polyethylenglykol-Prostaglandin-Gemisches in 50 ml Wasser gelöst werden. Eine solche Spüllösung wird dann für mindestens 1 Minute im Mund hin- und herbewegt und anschließend ausgespuckt. Die Spüllösung kann jedoch auch auf die Schleimhaut oder das zähe Sekret aufgesprüht werden.

Sowohl bei lokaler Auftragung als auch bei der Verwendung als Spüllösung wurde überraschenderweise festgestellt, daß bei Patienten, die mit erfindungsgemäßen Gemischen behandelt wurden, die Auswirkungen der strahlen- und chemotherapie-induzierten Erkrankungen im Mund-Rachenbereich vermieden werden konnten, bzw. in ihrem Verlauf stark verringert wurden. So kommt es nach dem Auftragen von Polyethylenglykol-Prostaglandin-Gemischen auf die Lippen zu einer raschen Abheilung der strahlen- und chemotherapie-bedingten Läsionen. Nach Spülen mit einer erfindungsgemäßen Polyethylenglykol-Prostaglandin-Mischung löst sich der zähviskose Schleim ab und kann durch Ausspucken entfernt werden. Gleichzeitig kommt es durch Ablösen von Mikroorganismen von der Schleimhautoberfläche zu einer Reduzierung der Besiedlung mit Bakterien und Pilzen. Die Befreiung von zähem Sekret stellt für die Patienten eine außerordentliche Verbesserung der Lebensqualität dar.

Polyethylenglykole sind physiologisch unbedenklich und werden pharmazeutisch als Salbengrundlage, Suppositorienmasse und als Tablettenbestandteil verwendet. So werden Lösungen von Polyethylenglykol in Wasser als Spüllösung zur Entgiftung und zur Darmreinigung vor diagnostischen Untersuchungen, wie z.B. der



Koloskopie verwendet. Die physiologische Unbedenklichkeit von Polyethylenglykolen zeigt sich auch bei der Verwendung von Polyethylenglykol als Lösungsvermittler für den Wirkstoff Aluminiumchlorat in dem Munddesinfizienz Mallebrin®, in dem der Gehalt an Polyethylenglykol in der bestimmungsgemäßen Anwendungsverdünnung 100 mg-% beträgt. Auch in handelsüblichen Lösungen zur Entfernung von Zahnplaques sind zumeist Derivate von Polyethylenglykol enthalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden Prostaglandine des Prostaglandin E-Typs, insbesondere Prostaglandin E1 (Alprostadil) und Prostaglandin E2 (Dinoproston) sowie deren Derivate, Analoga, physiologisch verträgliche Salze, Ester, Amide, Phospholipide oder/und Glykolipide verwendet. Die heilende Wirkung bei Mucositis beruht wahrscheinlich auf gefäßerweiternden und durchblutungssteigernden Eigenschaften der Prostaglandine.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die Verwendung eines Arzneimittels, das Polyethylenglykol oder ein Polyethylenglykol enthaltendes Gemisch beinhaltet, zur Prävention oder/und Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute sowie ein Verfahren zur Herstellung dieses Arzneimittels.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

- a) 250 g Polyethylenglykol 1500 werden zusammen mit 750 g Polyethylenglykol 300 im Wasserbad bei 80°C geschmolzen und bis zum Erkalten gerührt. Es wird ein salbenförmiges Gemisch erhalten, das in Tuben abgefüllt werden kann.
- b) In das nach Beispiel 1a) erhaltene Polyethylengemisch wird nach dem Erkalten in Ethanol gelöstes Alprostadil oder/und Dinoproston unter Rühren eingearbeitet. Der Gehalt an

Prostaglandinen in dem Polyethylen-Prostaglandin-Gemisch beträgt 0,01 mg-% bis 100 mg-%.

Die wasserfreien Gemische nach Beispiel 1a) und 1b) können direkt, z.B. durch Auftragen auf die Lippen oder die Schleimhaut, oder nach Verdünnung mit Wasser als Spüllösung verwendet werden.

### Beispiel 2

Patienten wurden mit einem wäßrigen reinen Dinoprostonspray, das kein Polyethylenglykol und Dinoprostons in einer Konzentration von 5 mg-% enthielt, behandelt. Bei 1-2 stündlicher Applikation konnten zwar zum Teil gute klinische Ergebnisse bezüglich der Vermeidung der Mucositis verzeichnet werden, die Patienten klagten aber über eine Verstärkung der bereits bestehenden Mundtrockenheit.

Patienten wurden mit einem wäßrigen reinen Dinoprostonspray, das kein Polyethylenglykol und Dinoprostons in einer Konzentration von 0,5 mg-% enthielt, behandelt. Es konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse, wie mit der 5 mg-%-igen Dinoprostonslösung erzielt werden. Der Effekt war umso besser, je mehr die Patienten eine konsequente Mundpflege durch Spülung mit Speichelersatzlösungen oder Tees betrieben. Die wäßrigen reinen Dinoprostonssprays weisen allerdings nur eine sehr kurze Haltbarkeit auf und müssen als gekühlte Lösung aufgebracht werden.

Patienten wurden durch Auftragen einer Polyethylenglykol-Dinoprostons-Mischung, die 1 mg-% Dinoprostons enthielt, auf die Mundschleimhaut bzw. mit einer wäßrigen Spüllösung der Polyethylenglykol-Dinoprostonsmischung behandelt. Es wurden deutlich bessere klinische Ergebnisse als mit den Dinoprostonssprays ohne Polyethylenglykol erzielt. Da bei Anwendung der Polyethylenglykol-Dinoprostonsmischung das Polyethylenglykol den zähen Schleim ablöst, gelangen die Prostaglandine ungehindert auf die

Mundschleimhaut und können dort ihre heilende Wirkung voll entfalten.

### Beispiel 3

Anwendung der erfindungsgemäßen Gemische bei Strahlentherapiepatienten

Patienten mit einem Tumor im Kopf-Halsbereich entwickeln bei der Strahlentherapie unter Behandlung mit Hartstrahlen in der Regel bei einer Gesamtherddosis von 20 Gray (Gy) eine ausgeprägte Mucositis, Stomatitis, Trismus, Weichteilnekrosen und Hyposalivation mit Bildung von zähem Speichel. Bei einigen Patienten entsteht die Mucositis bereits bei Beginn der Strahlentherapie nach einer Herddosis von 4 bis 8 Gy. Weiterhin kann es zu schmerzhaften Nekrosen im Bereich der Lippen und der Schleimhaut kommen. Bei beginnender Mucositis wurden die Patienten angehalten, die Lippen mit einer Polyethylenglykol-Dinoprostongemisch sorgfältig einzureiben und 1-2 stündlich die Polyethylenglykol-Dinoprostongemisch auf die Schleimhaut oder/und das zähe Sekret aufzutragen bzw. mit einem wäßrigen Polyethylenglykol-Dinoprostongemisch zu spülen.

Die Mucositisstadien werden entsprechend der Toxizitätseinteilung nach Diehl von 1994 in fünf Gruppen eingeteilt: Stadium 0 = keine Veränderungen der Mundschleimhaut, Stadium I = Erytheme, Wundsein, Stadium II = Erytheme, Ulzera, Patient kann feste Speisen essen, Stadium III = Ulzera, Patient verträgt ausschließlich Flüssignahrung, Stadium IV = Patient kann oral keine Nahrung aufnehmen, weder flüssige noch feste.

Patienten, bei denen eine Behandlung mit der Polyethylenglykol-Dinoprostongemisch durchgeführt wurden, erlitten während der Strahlentherapie die Nebenwirkungen auf der Mundschleimhaut in deutlich geringerem Ausmaß als Patienten ohne Behandlung mit der erfindungsgemäßen Polyethylenglykol-Dinoprostongemisch. In der Regel wurde der Zustand der Mucositis innerhalb weniger

Tage um ein Stadium verbessert. Erytheme und Ulzera wurden bei den Patienten deutlich reduziert. Das Brennen im Mund und die Schmerzen ließen bei den Patienten nach und die Mundschleimhaut war frei von Borken und zähem Sekret.

Auch die subjektiven Beschwerden der Patienten wurden unter Verwendung der erfindungsgemäßen Polyethylenglykol-Dinoprostongemischung deutlich gemindert. So traten Schwierigkeiten beim Sprechen und Schlucken, Fremdkörpergefühl im Rachen, geschwollene Zunge, Ankleben der Zunge an den Gaumen, unangenehmer Geschmack im Mund sowie Brennen und Schmerzen im Mund deutlich verringert auf.

#### Beispiel 4

Verwendung der erfindungsgemäßen Gemische bei Chemotherapiepatienten.

Die erfindungsgemäßen Polyethylenglykol-Dinoprostongemische wurden bei Patienten angewendet, die mit Chemotherapeutika behandelt wurden. Es kamen die Schemata VICE (V = Vepesid (Etoposid), I = Iphosphamid, C = Carboplatin, E = Epirubicin) und BEAM (B = BCNU (Carmustin), E = Etoposid, A = ARAC (Cytabarin), M = Melphalan) im Rahmen von peripheren Stammzelltransplantationen zum Einsatz, die bekanntermaßen eine intensive Mucositis induzieren. Während der Aplasiephase war die Ausprägung der Mucositis gegenüber üblichen Verläufen wesentlich verkürzt und trat nicht länger als 8 Tage auf. Bei einigen Patienten trat die Mucositis überhaupt nicht in Erscheinung. Zudem waren die Patienten, die mit dem erfindungsgemäßen Gemisch behandelt wurden, in der Lage, frühzeitig wieder Nahrung aufzunehmen. Dadurch konnte der chemotherapiebedingte Abbau der Mukosa des Gastrointestinaltrakts gestoppt und die Patienten vor Komplikationen bewahrt werden.

Beispiel 5Verwendung einer Polyethylenglykol-Wasser-Mischung bei Chemotherapie-Patienten

Bei stammzelltransplantierten Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten, konnte gezeigt werden, daß Schleim und Beläge auf der Mundschleimhaut durch Spülung mit einer 5 Gew.-%igen Polyethylenglykol-Wasser-Mischung quantitativ besser abgelöst wurden als durch Spülen mit Wasser. Gespült wurde jeweils mit 20 ml über 2 Minuten. Zur Feststellung, wieviel Schleim durch diese Spülung abgelöst wurde, wurde die Trübung der Spülflüssigkeit spektralphotometrisch bestimmt. Hierzu wurde von den 20 ml der Spüllösung nach dem Spülen 1 ml abgenommen, mit Phosphatpuffer nach Soerensen verdünnt, um etwaige pH-Abweichungen auszugleichen, und die Trübung spektralphotometrisch bei 550 nm gemessen.

## Patentansprüche

1. Verwendung von Polyethylenglykol oder von Polyethylenglykol enthaltenden Gemischen zur Prävention oder/und Behandlung von Strahlen- oder/und Chemotherapie-induzierten Erkrankungen der Schleimhäute.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Prävention oder/und Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute des Aerodigestiv-Trakts.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Prävention oder/und Behandlung von Erkrankungen der Mundschleimhaut.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
d a d u r c h                    g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß ein wäßriges Polyethylenglykolgemisch verwendet wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,  
d a d u r c h                    g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß Polyethylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 6000 verwendet werden.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
d a d u r c h                    g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß Polyethylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht von 300 bis 1500 verwendet werden.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
d a d u r c h                    g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch neben Polyethylenglykol Prostaglandine enthält.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
d a d u r c h                    g e k e n n z e i c h n e t ,

- 12 -

daß das Gemisch Prostaglandine in einer Konzentration von 0,01 mg-% bis 100 mg-% enthält.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch Prostaglandine in einer Konzentration von 0,1 mg-% bis 10 mg-% enthält.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch die Prostaglandine Alprostadil oder/und Dinoproston enthält.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch ein Oberflächenanästhetikum oder/und ein Antimykotikum enthält.
12. Verwendung nach Anspruch 11,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch das Oberflächenanästhetikum oder/und das Antimykotikum in einer Konzentration von jeweils bis zu 10 Gew.-% enthält.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 oder 12,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch Lidocain-Base oder/und Amphotericin B enthält.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch auf die Lippen aufgetragen wird.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch auf die Schleimhaut aufgetragen wird.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch auf die Schleimhäute des Aerodigestiv-  
Trakts aufgetragen wird.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 16,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch als Spüllösung verwendet wird.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch zum Lösen von zähem Schleim verwendet  
wird.
19. Verwendung nach Anspruch 17 oder 18,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß eine 4 bis 6 Gew.-%-ige Lösung von Polyethylenglykol  
in Wasser verwendet wird.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 19,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch zur Behandlung von strahlen- oder/und  
chemotherapie-induzierten Läsionen, Mucositis oder/und  
Ulzera der Schleimhäute verwendet wird.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 20,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß das Gemisch zusätzlich pharmakologisch geeignete Trä-  
ger-, Hilfs- und Zusatzstoffe enthält.
22. Arzneimittel, das Polyethylenglykol oder ein Polyethylen-  
glykol enthaltendes Gemisch beinhaltet, zur Verwendung  
nach einem der Ansprüche 1 bis 21.
23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das Poly-  
ethylenglykol oder ein Polyethylenglykol enthaltendes



- 14 -

Gemisch beinhaltet, zur Verwendung nach einem der Ansprüche bis 21.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/EP 96/04890

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/765 A61K47/48 A61K9/06 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MED. MICROBIOL. IMMUNOL., vol. 163, 1977, pages 37-44, XP002025211 TOGO ET AL: "clinical evaluation of prophylactic intranasal..." * S.39, 1. Absatz vom Drug administration and viral challenge *	22,23
A	* abstract; last sentence *	1-21
X	--- DATABASE WPI Section Ch. Week 7903 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 78-87252A XP002025212 & JP,A,53 139 716 (SANKYO KK) , 6 December 1978 see abstract ---	22,23
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 1997

Date of mailing of the international search report

11.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Uiber, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/EP 96/04890

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 9514  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class A96, AN 95-101798  XP002025213  &amp; JP,A,07 025 769 (FUJI KAGAKU KOGYO KK) ,  27 January 1995  see abstract</p> <p>---</p>	22,23
X	<p>EP,A,0 103 290 (INTERMEDICAT GMBH) 21  March 1984  * p. 5, l. 13-18; claims 1-8 *</p> <p>---</p>	22,23
X	<p>DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES,  vol. 40, no. 9, September 1995,  pages 2029-36, XP000650844  C. GUTURIEZ-CABANO: "Intragastric  polyethylene glycol-400..."  * abstract; p. 2035, column 2,  paragraph 2 - p. 2036 *</p>	22,23
A	<p>see the whole document</p> <p>---</p>	1-21
A	<p>HNO,  vol. 43, July 1995,  pages 403-13, XP000650803  DIETZ ET AL : "Zur Problematik der  Radiogen-...."  see the whole document</p> <p>---</p>	1-23
A	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 9601  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class A25, AN 96-008860  XP002025214  &amp; RU,C,2 033 789 (NIZAR STOCK CO) , 30  April 1995  see abstract</p> <p>-----</p>	1-23

### Information on patient family members

PCT/EP 96/04890

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Abkürzungen  
PCT/EP 96/04890

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/765 A61K47/48 A61K9/06 A61K9/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MED. MICROBIOL. IMMUNOL., Bd. 163, 1977, Seiten 37-44, XP002025211 TOGO ET AL: "clinical evaluation of prophylactic intranasal..." * S.39, 1. Absatz vom Drug administration and viral challenge *	22,23
A	* Zusammenfassung; letzter Satz *	1-21
X	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 7903 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 78-87252A XP002025212 & JP,A,53 139 716 (SANKYO KK) , 6.Dezember 1978 siehe Zusammenfassung ---	22,23
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  13. Februar 1997		Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts  11.03.97
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter  Uiber, P

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ina. ... Aktuelles  
PCT/EP 96/04890

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Ber. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9514 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-101798 XP002025213 &amp; JP,A,07 025 769 (FUJI KAGAKU KOGYO KK) , 27.Januar 1995 siehe Zusammenfassung ---</p>	22,23
X	<p>EP,A,0 103 290 (INTERMEDICAT GMBH) 21.März 1984 * S.5, Z.13-18; Ansprüche 1-8 * ---</p>	22,23
X	<p>DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, Bd. 40, Nr. 9, September 1995, Seiten 2029-36, XP000650844 C. GUTURIEZ-CABANO: "Intragastric polyethylene glycol-400..." * Zusammenfassung; S.2035, 2.Spalte, 2.Absatz-S.2036 * siehe das ganze Dokument ---</p>	22,23
A		1-21
A	<p>HNO, Bd. 43, Juli 1995, Seiten 403-13, XP000650803 DIETZ ET AL : "Zur Problematik der Radiogen-...." siehe das ganze Dokument ---</p>	1-23
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9601 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A25, AN 96-008860 XP002025214 &amp; RU,C,2 033 789 (NIZAR STOCK CO) , 30.April 1995 siehe Zusammenfassung -----</p>	1-23

1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

**lat** lateinisches Alphabetzeichen

**PCT/EP 96/04890**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-103290	21-03-84	DE-A- 3234084	15-03-84
-----			

ACCESSION NUMBER: 1997:608865 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 127:257241  
TITLE: Oral administration of short-chain fatty acids  
reduces the intestinal mucositis  
caused by treatment with Ara-C in mice fed  
commercial or elemental diets  
AUTHOR(S): Ramos, Mariana G.; Bambirra, Eduardo A.; Cara,  
Denise C.; Vieira, Enio C.; Alvarez-Leite,  
Jacqueline I.  
CORPORATE SOURCE: Departamento de Bioquimica e Imunologia,  
Instituto de Ciencias Biologicas, Faculdade de  
Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais,  
Belo Horizonte, 30161-970, Brazil  
SOURCE: Nutr. Cancer (1997), 28(2), 212-217  
CODEN: NUCADQ; ISSN: 0163-5581  
PUBLISHER: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English

AB Swiss mice fed com. (Nuvital) or elemental (Pepti-Diet Support)  
diets plus short-chain fatty acids (SCFA) soln. at close to physiol.  
proportions were treated with the cytostatic drug Ara-C (cytarabine,  
3.6 mg/mouse/day) for 2 or 4 days. Histopathol. examn. revealed  
less damage (atrophy, inflammation, or necrosis) to the small  
intestine and colon caused by Ara-C when SCFA were administered.  
Protein and nucleotide concns. in the intestinal mucosa were higher  
in the group receiving SCFA than in the group receiving a placebo of  
the same pH and osmolarity. Improvement by the SCFA treatment  
correlated with an increase in the height of the intestinal villi,  
with no alterations of the crypts. The no. of intraepithelial  
lymphocytes was similar to normal values in animals receiving SCFA  
and Ara-C. When large doses of SCFA were administered, xanthomized  
enterocytes appeared, suggesting an accumulation of fatty acids in  
these cells. Thus, oral administration of SCFA at close to physiol.  
proportions reduces the intestinal inflammation and necrosis caused  
by Ara-C administration, thus representing a potential factor for  
the clin. improvement of patients with mucositis caused by  
cancer treatment.

IT 79-09-4, Propionic acid, biological  
studies

RL: BPR (Biological process); BIOL (Biological study); PROC  
(Process)

(short-chain fatty acids given orally reduce intestinal  
mucositis caused by Ara-C in mice)

L7 ANSWER 5 OF 10 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

ACCESSION NUMBER: 1997:425974 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 127:106079  
TITLE: Regulation of x-ray mediated gene expression  
with lipoxxygenase inhibitors, and use with  
Searcher : Shears 308-4994